

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی:

بررسی سطح سرمی استئوکلسین در بیماران دیابت تیپ ۲ و سندرم متابولیک در زنان یائسه

دانشجو

فریبا بخشی

استاد راهنما

دکتر ایرج نبی پور - استاد گروه غدد و متابولیسم

دکتر محمدرضا کلانتر هرمزی - استادیار گروه غدد و متابولیسم

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی
درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مرداد ماه ۱۳۹۱

تقدیم به اسطوره استقامت، پدر بزرگوارم...

که در تمام مراحل زندگی بهترین یاور و

مشاورم بوده است...

و تقدیم به مادر دلسوز و مهربانم...

که دعای خیرش، همواره موجب دلگرمی

و پیشرفت من بوده است...

و تقدیم به...

تمام اعضای خانواده ام و همه دوستانی که در این مهم یاری رسانم

بوده اند...

و باشکرو ویژه از اساتید کرامتقدم

جناب آقای دکتر ایرج نبی پور

جناب آقای دکتر

محمدرضا کلاستر هرمرزی

که الفبای پژوهش را در محضرشان آموختم و در تمام مراحل پایان نامه،
همراه و همیارم بودند...

بررسی سطح سرمی استئوکلسین در بیماران دیابت تیپ ۲ و سندرم متابولیک در زنان یائسه

نبی پور ایرج، کلانتر هرمزی محمدرضا، بخشی فریبا

مقدمه:

اگرچه عملکرد استئوکلسین به عنوان هورمونی که باعث تنظیم متابولیسم گلوکز و بافت چربی می شود، مشخص شده اما مطالعات انسانی اندکی درمورد ارتباط استئوکلسین با متابولیسم انرژی و متابولیسم استخوان در زنان یائسه وجود دارد. در این مطالعه ریسک فاکتورهای کاردیوواسکولر، hsCRP و استئوکلسین در ۳۸۲ خانم یائسه ایرانی بررسی شد.

مواد و روش ها:

در راستای مطالعه اپیدمیولوژیک بزرگ چندمرکزی پوکی استخوان ایران (IMOS)، ۳۸۲ زن یائسه سالم ($58/6 \pm 7/4$) ساله به طور تصادفی از ۱۳ خوشه در بندر بوشهر انتخاب شدند. دیابت و سندرم متابولیک براساس کرایتریاهای انجمن دیابت آمریکا (ADA) و برنامه آموزشی ملی کلسترول، پانل درمانی بزرگسالان (NCEP-ATPIII) تعریف شد. سطح سرمی استئوکلسین و hsCRP نیز با روش الیزا اندازه گیری گردید.

نتایج:

سطح استئوکلسین سرم در زنان مبتلا به دیابت تیپ ۲ نسبت به غیر دیابتی پایین تر بود. ($P < 0/0001$) در آنالیز رگرسیون لجوستیک چندگانه، سطح استئوکلسین پایین تر با خطر نسبی بالاتری در بیماران دیابت تیپ ۲ همراه بود. از طرفی وقتی که استئوکلسین را بر اساس سن، hsCRP و ریسک فاکتورهای کاردیوواسکولر تطابق دادیم، اختلاف بارزی بین سطح استئوکلسین سرم در افراد با سندرم متابولیک و بدون سندرم متابولیک یافت نشد. ($OR=4.02, CI\{2.31-7.00\}, P<0.0001$)

از میان اجزای سندرم متابولیک میزان استئوکلسین پایین با افزایش قند خون ($OR=2.53, CI\{1.13-5.67\}, p=0.024$) و افزایش دور کمر ($OR=1.89, CI\{1.16-3.07\}, p=0.010$) ارتباط داشت.

نتیجه گیری:

استئوکلستین سرم به صورت مستقل با عدم تحمل گلوکز و چاقی شکمی به عنوان اجزای سندرم متابولیک و دیابت تیپ ۲ در خانم یائسه مرتبط است. این یافته ها بیانگر نقش مستقل استئوکلستین در ارتباط بین استخوان و متابولیسم انرژی در انسان می باشد.

واژگان کلیدی:

استئوکلستین، دیابت ملیتوس، سندرم متابولیک، زنان یائسه

فهرست

فصل یک: مقدمه

- بخش اول: کلیات

۲.....	دیابت شیرین.....
۳.....	اپیدمیولوژی.....
۴.....	سندرم متابولیک.....
۷.....	اپیدمیولوژی.....
۸.....	عملکرد بافت اسخوانی به عنوان عضو اندوکرین.....
۸.....	ارتباط بین بافت چربی و مارکهای تولید استخوان.....
۹.....	استئوکلسین.....
۱۱.....	فاکتورهای محدود کننده در میزان سطح سرمی استئوکلسین.....

- بخش دوم: بیان مسئله..... ۱۲

- بخش سوم: اهداف و فرضیات..... ۱۴

فصل دوم: مروری بر متون

- مروری بر متون..... ۱۶

فصل سوم: مواد و روش کار

- مواد و روش انجام کار..... ۲۵

فصل چهارم: نتایج

- نتایج..... ۳۱

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

- بحث و نتیجه گیری..... ۳۵

فصل ششم: پیشنهادات

- پیشنهادات..... ۴۲

منابع..... ۴۴

ضمائم: جداول و اشکال..... ۵۱

چکیده انگلیسی..... ۵۶

فهرست جداول

- جدول ۱- مشخصات ۳۸۲ زن یائسه، تقسیم شده به دو گروه استئوکلسین بالاتر و پایین تر از میانه..... ۵۱
- جدول ۲- ارتباط آنالیز دو متغیره بین استئوکلسین با ریسک فاکتورهای کاردیوواسکولار، سن و hsCRP در زنان یائسه..... ۵۲
- جدول ۳- مقایسه ریسک فاکتورهای کاردیوواسکولار، سن، hs CRP و استئوکلسین در بیماران تیپ ۲ و زنان نرمال یائسه..... ۵۳
- جدول ۴- خطر نسبی و محدوده اطمینان ۹۵٪ در دیابت ملیتوس و سندرم متابولیک به عنوان متغیر وابسته و سن، عوامل قلبی عروقی و hsCRP به عنوان متغیر مستقل در زنان یائسه..... ۵۴

فهرست اشکال

شکل ۱- خطر نسبی و محدوده اطمینان ۹۵٪ در اجزای سندرم متابولیک (به عنوان متغیر وابسته) و استئوکلسین (کمتر از میانه) بعد از تطابق بر اساس سن، hs-CRP و ریسک فاکتورهای کاردیوواسکولر در خانم های یائسه..... ۵۵

فصل اول:

مقدمه

کلیات

دیابت شیرین:

DM شامل گروهی از اختلالات متابولیک شایع است که در فنوتیپ هیپرگلیسمی اشتراک دارند، چندین نوع مجزای DM وجود دارد که بر اثر تقابلات پیچیده بین عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می گردند. بسته به اتیولوژی DM، عوامل دخیل در ایجاد هیپرگلیسمی عبارتند از: کاهش ترشح انسولین، کاهش مصرف گلوکز و افزایش تولید گلوکز. اختلالات تنظیمی متابولیک همراه با دیابت، موجب ایجاد تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه ای در دستگاه های مختلف بدن می گردند که نگرانی و مسئولیت عظیمی بر فرد مبتلا به دیابت و سیستم مراقبت های بهداشتی تحمیل می نماید. DM علت اصلی بیماری ESRD، آمپوتاسیون غیر تروماتیک اندام تحتانی و کوری بزرگسالان در ایالت متحده است و ابتلا به آن فرد را مستعد به بیماری های قلبی-عروقی می نماید. طبقه بندی DM بر اساس فرایندهای پاتولوژیک ایجاد کننده هیپرگلیسمی صورت می گیرد.

دو گروه، گسترده دیابت عبارتند از نوع ۱ و نوع ۲. نوع ۱ بر اثر فقدان و یا کمبود شدید انسولین ایجاد میشود. DM نوع ۲ شامل گروه متغیری از مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکز مشخص می شود. نقایص مجزای ژنتیکی و متابولیک در عملکرد و یا ترشح انسولین منجر به ایجاد فنوتیپ مشترک هیپرگلیسمی در DM تایپ ۲ می شوند.

با شناسایی این نقایص مجزای ژنتیکی و متابولیک و استفاده از داروهایی که اختلالات متابولیک خاص را هدف قرار می دهند، می توان از اثرات بالقوه مهم درمانی آن ها بهره جست. (۱۸)

اپیدمیولوژی

طی دو دهه ی گذشته، شیوع جهانی DM به میزان قابل ملاحظه ای (از مقدار تخمینی ۳۰ میلیون نفر در سال ۱۹۸۵ تا ۲۸۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰) افزایش یافته است. برطبق روند کنونی، در سال ۲۰۳۰، بیش از ۴۳۸ میلیون نفر از جمعیت جهان دیابت خواهند داشت.

اگرچه میزان شیوع DM نوع ۱ و ۲ در سراسر جهان روبه افزایش است، میزان شیوع DM نوع ۲ سریعتر افزایش پیدا می کند زیرا میزان چاقی روبه ازدیاد بوده و با صنعتی شدن کشورها سطح فعالیت افراد کمتر شده است. این واقعیت در مورد اغلب کشورها صدق می کند و ۶ کشور از ۱۰ کشوری که بیشترین میزان شیوع دیابت را دارا هستند در آسیا واقعند. (۱۸)

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماریها در ایالت متحده، تخمین زدند که ۲۵/۵ میلیون نفر یا ۳/۸٪ جمعیت در سال ۲۰/۵ مبتلا به دیابت بوده اند. میزان DM با افزایش سن، افزایش می یابد.

در سال ۲۰۱۰ شیوع DM در USA در افراد زیر ۲۰ سال ۰.۲٪ و ۱۱.۳٪ در افراد بالای ۲۰ سال تخمین زده شده است. در افراد بالای ۶۵ سال شیوع DM ۲۶.۹٪ بود. در اکثر محدوده های سنی میزان شیوع در مردان و زنان مشابه است. (۱۱.۰٪ و ۱۰.۸٪ در افراد بالای ۲۰ سال). براساس پروژه های تخمین جهانی، در سال ۲۰۳۰، بیشترین تعداد مبتلایان به دیابت را افراد ۶۴-۴۵ ساله تشکیل خواهند داد. (۱۸)

طبق مطالعه ی گسترده ای که دکتر لاریجانی و همکاران در سال ۱۳۸۰ انجام دادند. شیوع دیابت در ایران در جمعیت بالاتر از ۲۰ سال ۴/۶۷٪ یا ۱/۶ میلیون نفر برآورد شد و همچنین تخمین زده شد که در این سال نزدیک به صد هزار نفر به بیماری دیابت نوع ۲ مبتلا شده اند. در این مطالعه شیوع دیابت در بوشهر ۱۳/۶٪ گزارش شد. (۱۹)

طبق مطالعه ای که دکتر عظیمی نژاد و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی ۳۰۷۷۸ زن و مرد بین ۶۴-۱۵ ساله در خراسان انجام شد. شیوع دیابت ۵.۵٪ گزارش شده که در مردان ۵.۱٪ و در زنان ۵.۸٪ گزارش شد. در مناطق شهری (۷٪) شیوع بالاتری نسبت به مناطق روستایی (۳٪) داشت و در افراد با سن بالاتر از ۶۲ سال هم شیوع بالاتری داشت. (۲۰)

معیارهای تشخیص DM

-FBS ≥ 126 mg/dL یا

-2hppBS ≥ 200 mg/dL با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی

--یا نشانه های دیابت به علاوه غلظت تصادفی گلوکز خون ≤ 200 mg/dL (۱۸)

سندرم متابولیک:

سندرم متابولیک مجموعه ای از اختلالات متابولیک شامل چاقی مرکزی، عدم تحمل گلوکز (دیابت نوع ۲ و اختلال تحمل گلوکز)، فشارخون بالا و دیس لیپیدمی (افزایش تری گلیسرید و کلسترول و کاهش HDL) میباشد. (۲۱) اگر تمام این اختلالات همزمان اتفاق بیفتند، فرد با افزایش خطر شیوع توسعه بیماریهای قلبی عروقی و دیابت نوع ۲ روبه روست. (۲۲) مطالعه های اخیر حاکی از شیوع بالای سندرم متابولیک در جمعیت ایرانی است، به طوری که برآورد میشود که بیش از ۳۰٪ افراد میانسال تهرانی به این سندرم مبتلا باشند. (۲۳) شیوع این سندرم در کودکان و نوجوانان به طور هشداردهنده ای روبه افزایش است. بنابراین، آشکار است که شناخت و درمان به موقع سندرم متابولیک از ملزومات است. عوامل خطر ساز زیادی برای سندرم متابولیک شناخته شده اند. (بعضی از این عوامل قابل تغییر نیستند) مانند سن و جنس، اما عواملی مانند فشارخون بالا، دیابت، فقدان فعالیت فیزیکی و اضافه

وزن میتوانند تغییر یابند. ممکن است با انتخاب صحیح غذاها، بتوان از بسیاری از یافته های سلامت (مرتبط با این سندرم پیشگیری کرد یا آن را به تعویق انداخت). (۲۴)

مجموعه معیارهای سندرم متابولیک از سال ۱۹۸۸، زمانیکه Reaven و همکارانش سندرم مقاومت به انسولین یا سندرم X توصیف کردند، تاکنون به عنوان فاکتور خطر دیابت تیپ ۲ و بیماریهای قلبی عروقی محسوب میشوند. در طول این دوره، اطلاعات نشان داده اند که چاقی شکمی و چاقی کلی، افزایش سطوح تری گلیسرید و کاهش سطوح HDL، هیپرتانسیون، اختلال تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین، پیشگویی کننده پیشرفت به سوی دیابت تیپ ۲ و بیماریهای قلبی عروقی هستند. (۲۵)

مقبول ترین فرضیه برای توصیف پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک مقاومت به انسولین است. مقاومت به انسولین با هایپرانسولینمی بعد از غذا و به دنبال آن هایپرانسولینمی ناشتا و در نهایت هایپرگلاسمی شناخته می شود. (۲۶)

یک عامل مستعدکننده اصلی برای ایجاد مقاومت به انسولین افزایش اسیدهای چرب در گردش خون است. آلبومین متصل شونده به اسیدهای چرب غالباً از تری گلیسریدهای بافت چربی توسط آنزیم ازتری (LPL) های لیپاز شکنده چربی مشتق میشوند. اسیدهای چرب نیز توسط لیپوپروتئین لیپاز گلیسریدهای غنی از لیپوپروتئین در بافتها ساخته می شوند. انسولین محرکی برای جلوگیری از تجزیه لیپیدها و عمل لیپوپروتئین لیپاز است. مهار تجزیه لیپیدهای بافت چربی حساسترین مکانیسم برای عمل انسولین ذکر شده است. بنابراین در صورت ایجاد مقاومت به انسولین، افزایش تجزیه لیپیدها منجر به افزایش اسیدهای چرب خواهد شد که خود این مسئله عاملی برای کاهش اثرمهارى انسولین در فرایند تجزیه لیپیدها است.